EVOLUCION HISTÓRICA DE LAS ESTRATEGIAS DE CONTROL DE LA EQUINOCOCOSIS QUÍSTICA

Luis Yarzábal

Director, Instituto Latinoamericano de Educación para el Desarrollo (ILAEDES)
21 Haciendas del Lago, Carr. 175, Carraízo, San Juan, Puerto Rico 00926-9214
Correo-e: lyarzabal@ilaedes.org

Resumen

En este artículo se expone como tesis central que las estrategias de control de la equinococosis quística han evolucionado desde una etapa inicial en la cual las medidas apuntaban a reducir la infección del hospedero definitivo, a una actual en la cual las intervenciones incluyen la prevención de la infección del hospedero intermediario. Se sostiene que múltiples disciplinas científicas, clásicas y modernas, han contribuido a dicha evolución mediante la creación de un gran caudal de nuevos conocimientos y de numerosas innovaciones tecnológicas. A modo de ejemplos, se analizan algunos aportes de la biología y genética moleculares, de la inmunología y de las matemáticas. Se destaca en el análisis la confirmación de la variabilidad genética de Echinococcus granulosus*, el conocimiento de su composición antigénica, el valor alcanzado por el inmunodiagnóstico, la obtención de una vacuna contra el estadio larvario, y la posibilidad de modelar matemáticamente la dinámica de transmisión. Se concluye subrayando que estas contribuciones han tenido gran impacto fundamentalmente porque se han incorporado a un nuevo enfoque del control, basado en una visión sistémica de las relaciones parásito/hospedero/ambiente y en el abordaje del problema de salud planteado por la zoonosis en el marco de políticas públicas de tipo interdisciplinario, multiprofesional, intersectorial y participativo. La aplicación de este enfoque a escala local, nacional y regional, con el apoyo de la cooperación internacional, puede conducir a la erradicación de la EQ en los países endémicos del sur de América.*

Palabras claves

Equinococosis quística, *Echinococcus granulosus*, control, biología molecular, genética molecular, inmunología, inmunodiagnóstico, vacunas, costo/beneficio, dinámica de transmisión, salud pública, cooperación internacional.

Introducción

La equinococosis quística (EQ), zoonosis cosmopolita causada por *Echinococcus granulosus*, ha sido identificada desde hace siglos como un importante problema de salud humana. Sus repercusiones sobre la salud y la economía de las poblaciones afectadas estimularon la instalación de programas de control en muchos de los países que exhibían alta prevalencia de la enfermedad. A partir del ejemplo exitoso de Islandia, que implementó su programa mediados del siglo XIX, otras naciones isleñas, como Chipre, Nueva Zelandia y Tasmania, se sumaron durante el siglo XX alcanzando sus metas principales al finalizar esta centuria. Tal cosa no ha ocurrido aún en países continentales donde la enfermedad mantiene su alta prevalencia, a pesar de haberse aplicado medidas similares de control. Actualmente están en marcha programas efectivos en Argentina[1], Chile[2] y Uruguay[3 4].

Las estrategias clásicas utilizadas en los territorios insulares tenían peculiaridades nacionales pero se orientaban fundamentalmente a reducir el número de nuevas infecciones mediante: i) tratamiento antiparasitario y/o sacrificio del hospedero definitivo parasitado, ii) eliminación de vísceras parasitadas de hospederos intermediarios, y iii) educación sanitaria de la población humana.

Al comienzo del siglo XXI el control de la EQ ha derivado hacia un enfoque más amplio[5] que incluye varios componentes: i) el análisis detallado de las condiciones locales (particularidades del ciclo, dinámica de la transmisión y comportamiento de la población humana en riesgo); ii) el uso de nuevas tecnologías en el estudio del ser humano y los animales infectados; y iii) aplicación de desarrollos recientes, tales como la vacunación de los hospederos intermediarios, el uso del inmunodiagnóstico en la vigilancia epidemiológica y la simulación de los impactos del control.

Esta visión más amplia del problema ha sido posible gracias a diversos factores, entre los cuales cabe destacar: notables contribuciones de ciencias y disciplinas clásicas como la taxonomía, la farmacología y las matemáticas, relevantes aportes de nuevas disciplinas científicas (biología molecular, ingeniería genética, inmunología), el desarrollo de nuevas tecnologías (imagenología, informática), la realización de investigaciones multidisciplinarias, la configuración de equipos intersectoriales y la profundización de la cooperación internacional.

En esta presentación se destacarán algunos aspectos sobresalientes de esos avances científicos, técnicos, epistemológicos y políticos al estudio y la solución del problema de salud pública representado por la EQ, y se subrayará la pertinencia de impulsar políticas interinstitucionales, intersectoriales e internacionales, tal como se lo propone el *Proyecto subregional de control y vigilancia de la hidatidosis en el Cono Sur*[6], concebido para erradicar la endemia en Argentina, Brasil, Chile y Uruguay.

Aportes de la biología y la genética molecular

El diseño de los primeros programas de control fue posible gracias al conocimiento del ciclo de vida del parásito y a la comprensión de la historia natural de la infección. El agente causal fue identificado en 1808 y su ciclo vital se describió en 1853. El primer programa dio comienzo en Islandia en 1864.

Las técnicas empleadas en los estudios parasitológicos iniciales eran de tipo morfológico y biométrico, para determinar la morfología de la tenia, la forma y número de sus proglótidos, las dimensiones de sus ganchos rostelares, y la anatomía de su aparato reproductivo[7]. Posteriormente se recurrió al examen bioquímico y al uso de marcadores enzimáticos[8], seguidos de técnicas de biología y genética molecular que permitieron avanzar en la discriminación de las especies reconocidas del género *Echinococcus: E. granulosus, E. multilocularis, E. oligarthrus y E. vogeli*. Esas tecnologías permitieron también demostrar diferencias trascendentales en los fenotipos y genotipos de variantes de *E. granulosus* aisladas de diferentes hospederos.

Tales diferencias afectan tanto al desarrollo como a la capacidad infectante de cada una de las variantes, teniendo implicaciones de gran importancia para el diseño de los programas de control. Entre ellas cabe subrayar las variaciones en el tiempo de maduración de las diferentes cepas de la tenia, con las consecuentes repercusiones en la determinación del intervalo de la administración de antihelmínticos, y la distinta patogenicidad para el ser humano, lo que torna conveniente identificar la cepa cuando se va a intentar reducir la prevalencia o erradicar la infección.

El estudio sistemático de las características morfológicas, biológicas y genéticas de distintos aislados permitió demostrar que las diferencias genéticas correlacionaban con peculiaridades fenotípicas, lo que sugirió la existencia de series de cepas adaptadas a sus respectivos hospederos, e incluso de dos nuevas especies: *E. equinus* y *E. ortleppi*[9].

Hoy se considera cepa a toda variante "que difiere estadísticamente de otros grupos de la misma especie en las frecuencias génicas y en uno o más caracteres de significado real o potencial para la epidemiología y el control de la equinococosis"[10]. Este tipo de variabilidad responde a diferencias consistentes en la organización de las secuencias de ácidos nucleicos, las cuales se traducen en el ciclo vital del parásito, su especificidad de huésped, sus tasas de crecimiento, patogenicidad, antigenicidad, susceptibilidad a drogas, dinámica de transmisión, y la epidemiología de la EQ[11].

Aplicando estos criterios se han identificado 9 cepas: la de oveja (G1), la de oveja de Tasmania (G2), la de caballo (G4), la de bovinos (G5), la de camélidos (G6), la de porcinos (G7) y la de cérvidos (G8), habiéndose propuesto, además, la existencia de una de búfalos y otra de leones[12]. Recientemente, en Argentina se ha demostrado la presencia de varios de estos genotipos incluyendo la cepa común de la oveja (G1) y la de la oveja de Tasmania (G2) en ovinos y humanos, la de porcinos (G7) en cerdos y la de camélidos (G6) en humanos[13]. La presencia de las cepas G2 y G7 deberá ser considerada en la

implementación del programa de control del Cono Sur de América debido a que el estadio adulto de ambas tiene un período de maduración más corto en los perros, lo que debe ser tenido en cuenta al determinar los intervalos de dosificación con antihelmínticos.

Contribuciones de la inmunología

La progresiva aplicación de conceptos y técnicas inmunológicas al estudio de la EQ ha generado un enorme caudal de conocimientos y tecnologías, muchos de los cuales han tenido aplicaciones importantes en el control de la zoonosis. La existencia de anticuerpos contra *E. granulosus* en seres humanos con hidatidosis se conoce desde principios del siglo XX. En 1907 Fleig y Lisbonne demostraron en un paciente anticuerpos precipitantes contra antígenos del líquido hidático[14] y en 1911 Casoni reveló anticuerpos reagínicos mediante pruebas intradérmicas en personas con hidatidosis[15].

En la década de los sesenta, el empleo de la inmunoelectroforesis (IEF) en el análisis antigénico de muestras de líquido hidático obtenido de quistes de diferentes hospederos intermediarios, permitió identificar numerosos antígenos con los cuales se pudo estudiar luego la respuesta inmunológica del ser humano y animales infectados. En 1962 Biguet y col., utilizando la IEF, demostraron que el líquido hidático contiene numerosas moléculas antigénicas revelables mediante esa técnica[16]. En 1965, Chordi y Kagan, empleando el mismo procedimiento, revelaron 19 componentes antigénicos en líquido hidático ovino, concluyendo que 10 de ellos serían de origen parasitario y los 9 restantes provendrían del hospedero[17]. Uno de los antígenos mayores conformaba un sistema precipitante (arco 4) al que los autores atribuyeron valor diagnóstico. En 1967, Capron, Vernes y Biguet demostraron mediante IEF, 18 antígenos en líquido hidático de origen equino, identificando entre ellos uno particularmente inmunogénico, el antígeno 5, que estimulaba la aparición precoz de anticuerpos en la equinococosis experimental y conformaba un sistema precipitante mayor (arco 5) en los diagramas formados con sueros de seres humanos infectados[18].

Los primeros estudios, realizados en los años 80, sugirieron una especificidad diagnóstica absoluta para la observación del arco 5 en inmunoelectroforesis[19] [20] [21] [22], pero investigaciones subsecuentes demostraron que el antígeno 5 reacciona en forma inespecífica con anticuerpos dirigidos contra otras especies de cestodos, principalmente *E. multilocularis* [23] y *Taenia solium,* así como con otros helmintos[24].

Posteriormente, se demostró que el *antígeno 5* (Ag5) es un complejo lipoproteico de muy alta masa molecular (aproximadamente 400 kDa) conformado por componentes de 57 y 67 kDa que en condiciones reductoras se disocian en subunidades de 38 y 22 kDa[25]. Mediante técnicas de biología molecular e ingeniería genética ha sido posible aislar estas subunidades y obtener proteínas recombinantes a partir de secuencias de cDNA (Eg6, Eg14). Recientemente, se ha aislado el gen responsable de la producción del Ag5 y se ha

demostrado que es sintetizado como una cadena polipeptídica simple, que luego es procesada en subunidades con puentes disulfuro de 22 y 38 kDa[26].

En 1971, Oriol y col. identificaron y caracterizaron parcialmente otra molécula inmunogénica presente en el líquido hidático, a la que denominaron *antígeno B* (AgB)[27]. Estudios posteriores demostraron que se trata de una lipoproteína polimérica con una masa molecular de 120 kDa[28]. En condiciones de reducción, la electroforesis en gel de poliacrilamida la separa en tres bandas con pesos moleculares de aproximadamente 8 / 12, 16 y 24 kDa[29], por lo que se piensa que se construye con monómeros de 8 kDa[30]. Las subunidades más pequeñas, denominadas Ag8/1[31] y Ag8/2[32], que ya se han obtenido mediante secuenciación y expresión en *Escherichia coli*, parecen ser las más útiles en estudios diagnósticos[33].

El conocimiento detallado de los antígenos de *E. granulosus* ha facilitado el estudio de la respuesta inmune de los hospederos intermediarios y definitivos. Actualmente disponemos de mucha información respecto a la inmunidad innata, a la respuesta inmune humoral, a la inmunidad mediada por células y a la inmunoprotección[34]. Por haber demostrado su gran interés para los programas de control, dedicaremos algunos comentarios al estado actual del inmunodiagnóstico y la vacunación.

El diagnóstico de la EQ humana se fundamenta en la información clínica y epidemiológica, y en el uso de métodos imagenológicos como la radiología, la ultrasonografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética. Ello no obstante, el diagnóstico inmunológico aporta información complementaria, es útil en el seguimiento posterapéutico y tiene valor para los estudios epidemiológicos[35]. Con la llegada de nuevos procedimientos, las técnicas clásicas, como la prueba intradérmica de Casoni, la fijación de complemento, la hemaglutinación indirecta y la precipitación de partículas inertes, han sido sustituídas por la inmunofluorescencia indirecta (IFI), el ensayo inmunoenzimático (ELISA), la inmunoelectroforesis (EIF) y la electroinmunotransferencia (EIT). La selección de una prueba inmuno-diagnóstica, debe basarse principalmente en la calidad del preparado antigénico, así como en las propiedades intrínsecas del procedimiento: sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos. Los antígenos empleados, la clase de inmunoglobulina revelada[36] y el estado de los quistes[37] son variables de gran importancia para la evaluación del inmunodiagnóstico. La determinación de IgG1 mejora la sensibilidad, la espcificidad y el VP, por lo que las técnicas basadas en su detección[38] son hoy en día las más recomendadas.

Hasta ahora el diagnóstico en hospederos intermediarios animales (bovinos, equinos, ovinos, suinos) se basa en estudios necrópsicos. El diagnóstico inmunológico ha revelado ingentes dificultades debidas, especialmente, a que esos animales están fecuentemente infectados otros cestodos, incluyendo *Taenia hydatigena* y *T. ovis*[39]. Sin embargo, se están evaluando diferentes procedimientos con distintos tipos de antígenos habiéndose logrado ya buenos índices de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y

negativos, combinando el ELISA con Ag LH como prueba tamiz y la EIT con preparados enriquecidos en AgB, como reacción de confirmación[40]. Por otro lado, el empleo de la técnica de EIT basada en la identificación de las subunidades de 8, 16 y 21 kDa del AgB[41] ha mostrado alta sensibilidad y cierta capacidad para discriminar el grado de viabilidad de los quistes en ovinos[42]. Estas comprobaciones indican que dichas tecnologías, debidamente estandarizadas, pueden ser de utilidad para el diagnóstico y la vigilancia de la EQ en animales domésticos.

Con relación al hospedero definitivo, la inmunología ha agregado a los métodos tradicionales de purga con arecolina y necropsia, la búsqueda de anticuerpos séricos específicos y la revelación de antígenos de *E. granulosus* en las heces de los perros[43]. Esta se realiza por medio de un método de ELISA de captura de anticuerpos[44 45], del cual ya existen preparados comerciales. La prueba ha mostrado poseer sensibilidad y especificidad adecuadas, en razón de lo cual se ha transformado en herramienta muy útil para la epidemiología y el control[46], puesto que elimina los riesgos de las purgas.

Finalmente, los adelantos científicos y tecnológicos ocurridos en la última década han conducido a la produción de una vacuna protectora de los hospederos intermediarios con un antígeno recombinante de *E. granulosus*[47]. Previamente se habían utilizado diversos antígenos, como líquido hidático, membranas quísticas y protoescólices. Sin embargo, fueron las oncosferas, o antígenos derivados de ellas, los preparados que indujeron mayores niveles de inmunidad protectora en ovejas[48] y ratones[49] inmunizados y desafiados experimentalmente.

En 1996 Heath y Lawrence demostraron que una fracción de 25 kDa -separada de un extracto antigénico de oncosferas mediante electroforesis en gel de poliacrilamida- inducía inmunidad protectora en el hospedero intermediario[50]. En el mismo año, Lightowlers y col., obtuvieron una proteína recombinante de 16.5 kDa, a la cual denominaron EG 95 y, mezclándola con un adyuvante (saponina, Quil A o ISA70), lograron proteger a ovinos contra el desarrollo de quistes hidáticos[51 52]. La inmunidad es mediada por anticuerpos fijadores de complemento, persiste por lo menos un año si es suministrada en dos dosis separadas por intervalos de 1 mes[53], se transmite pasivamente a los neonatos y protege contra diferentes cepas de *E. granulosus* [54]. Tales características han transformado esta vacuna en un valioso instrumento para el control de la transmisión de la hidatidosis.

Su evaluación reciente en varias regiones de Argentina demuestra que su uso permitirá: (a) acortar el tiempo necesario para controlar la enfermedad en el territorio correspondiente, (b) acentuar la reducción de la oferta de quistes hidáticos a los hospederos definitivos, y (c) disminuir la biomasa parasitaria disponible para los hospederos intermediarios, ayudando así a disminuir el riesgo de enfermar del ser humano[55]. La vacunación de los ovinos constituye pues una nueva herramienta estratégica que conviene sumar a la desparasitación periódica de los perros, el control de

la faena de ganado, la eliminación de vísceras parasitadas y la educación sanitaria, para controlar la hidatidosis de las zonas endémicas.

Legados de las matemáticas

En la década de los años 80, la aplicación de las matemáticas al estudio de la EQ condujo a la elaboración de un modelo que ha provocado grandes avances en el conocimiento de la epidemiología de la equinococosis quística. Como es sabido, *E. granulosus* se distribuye en sus hospederos y el medio ambiente bajo la forma de 3 subpoblaciones: su estadio adulto, en los hospederos definitivos; su estadio larvario en los hospederos intermediarios; y sus huevos, en el medio ambiente.

El primer paso para comprender la dinámica de transmisión del parásito implica determinar las contribuciones de cada una de esas subpoblaciones a su estabilidad como parte de un sistema biológico. El segundo, supone evaluar el papel de los factores intrínsecos, extrínsecos y socio-económicos en el mantenimiento o modificación de esa estabilidad[56]. El tercero, consiste en cuantificar el estado del equilibrio del sistema, lo que se ha hecho posible por la aplicación del modelo matemático propuesto por Roberts, Lawson y Gemmell en 1986[57].

La estabilidad es el producto de interacciones complejas de fuerzas estabilizadoras y desestabilizadoras, tales como la distribución numérica, el potencial biótico y la inmunidad. Determina la capacidad de los sistemas biológicos en equilibrio para compensar perturbaciones, como las que puede introducir un programa de control, y retornar luego al anterior estado de equilibrio o alcanzar un estado nuevo.

En el marco del modelo de Roberts y col. hay dos conceptos fundamentales para describir y determinar la estabilidad del sistema *E. granulosus*-hospedero: el de tasa reproductiva básica (Ro) y el de estados de equilibrio.

La Ro es la razón que puede ser alcanzada en ausencia de restricciones denso-dependientes sobre el establecimiento y la supervivencia o reproducción del parásito. La magnitud de Ro refleja la fuerza con la cual la población parasitaria está siendo regulada por la inmunidad en el hospedero intermediario. Generalmente, cuanto mayor es este valor, más intensa debe ser la fuerza necesaria para conducir el sistema hacia la extinción. El valor Ro = 1 es el límite debajo del cual la población parasitaria no se puede mantener a sí misma y se orienta hacia la extinción. El objetivo del control es conducir el parásito hacia el estado de extinción (Ro < 1) y mantenerlo allí hasta que cese su transmisión a los seres humanos (control) y/o entre los animales (erradicación). Hasta la fecha estos dos objetivos se alcanzan por rutas diferentes puesto que las actividades de control son permanentes en tanto que las de erradicación son limitadas en el tiempo.

En cuanto a los estados de equilibrio, en el caso de los ténidos se han descrito tres: el de *endemia*, donde la transmisión es tan baja que la regulación inmunológica es despreciable; el de *hiperendemia*, en el cual la población parasitaria es regulada

fuertemente por la inmunidad adquirida; y el de *extinción*, cuando el parásito desaparece. Por definición las poblaciones parasitarias están en estado de extinción, de endemia o de hiperendemia si la Ro es <1, cercana pero >1 y mucho >1, respectivamente.

Empleando el modelo de Roberts y col. se han caracterizado los ciclos de infección como carentes de resistencias denso-dependientes tanto en el hospedero definitivo como en el intermediario[58 59]. Esto sugirió que, de haber una inmunidad inducida por el parásito, ella era muy pequeña en cualquiera de los hospederos naturalmente infectados. Sin embargo, evidencias recientes provenientes de Túnez[60] y Kazakhstán[61], donde los perros jóvenes son los que tienen cargas parasitarias más altas, sugieren la posible existencia de inmunidad en el hospedero definitivo. Esto puede tener un efecto importante en el esfuerzo necesario para desestabilizar al parásito mediante programas de control.

Por otra parte, Torgerson[62] ha descrito un modelo de simulación por computadora con el fin de predecir los resultados de un programa de control. Su uso demostró que, dependiendo la existencia o ausencia de inmunidad en el perro, pueden originarse resultados significativamente distintos. También ha sugerido que es posible extender el intervalo habitual de 6 semanas entre cada dosis de antihelmíntico a períodos de tres meses, y reducir aún así a menos del 1% las tasas de prevalencia en ganado y perros al cabo de 10 a 15 años. Esta idea ha sido apoyada por estudios de campo realizados en Uruguay[63], indicando que la prolongación de los intervalos de tratamiento más allá del período prepatente no reduce su eficacia porque el tiempo promedio de reinfección supera largamente las seis semanas.

Las variaciones en el tratamiento han sido modeladas por Torgerson[64] relacionando el uso de diferentes intervalos y la asociación de la vacunación de ovinos. Sus hallazgos muestran que el tratamiento antihelmíntico cada tres meses origina muy buenos resultados a largo plazo, a condición de que por lo menos el 75% de la población canina (incluyendo los perros callejeros) sea tratada. Cuando se alarga el intervalo a seis meses sólo se logra reducir sustancialmente los niveles de endemia si se cubre más del 90% de la población canina, lo cual es imposible en la práctica. Al combinar la vacunación con el tratamiento antihelmíntico el modelo sugiere alta probabilidad de éxito si el tratamiento se da con un intervalo de 6 meses cubriendo el 60% de los perros y vacunando el 60% de las ovejas.

Esto demuestra que las intervenciones simultáneas en varios puntos del ciclo de vida del parásito producen un efecto acumulativo, lo que vuelve aconsejable incorporar la vacunación de los ovinos a las estrategias de control, especialmente en los países de bajos ingresos que tienen altas tasas de prevalencia. En dichos países los recursos disponibles son escasos y la re-emergencia de la infección a partir de focos residuales o de países fronterizos es una amenaza constante. Con el fin de justificar la puesta en marcha de programas más complejos conviene combinar los modelos de simulación con los de análisis costo/beneficio[65 66] que permiten determinar las pérdidas causadas por la enfermedad y compararlas con los gastos ocasionados por el control.

Cualquiera sea la estrategia elegida, uno de los obstáculos mayores que enfrentan los programas es la baja tasa de captura de los hospederos definitivos. Según se desprende de estudios efectuados en China[67] y España[68], una proporción considerable de los perros escapa al tratamiento antihelmíntico, reduciendo la eficiencia del control. Esto se debe fundamentalmente a la numerosa población de perros callejeros existente en las áreas endémicas, por lo que la reducción de esa población debe ser parte integral de toda estrategia de control.

Consideraciones finales

La estrategia inicial de control de la EQ se orientaba fundamentalmente a reducir el número de nuevas infecciones mediante: i) sacrificio o tratamiento con tenífugo del hospedero definitivo infectado, ii) promoción de la eliminación de vísceras parasitadas de hospederos intermediarios, y iii) educación sanitaria de la población humana. Posteriormente, el tenífugo fue sustituido por un tenicida y en las últimas décadas se ha incorporado el uso de modelos matemáticos para conocer la dinámica de transmisión, la determinación de la relación costo/beneficio de los programas y el empleo de depósitos sanitarios para la eliminación efectiva de las vísceras.

Actualmente está emergiendo una nueva estrategia en cuya fase de diagnóstico de situación se determina la prevalencia en el hospedero definitivo mediante detección de coproantígenos, mientras en la fase de ataque se asocia la vacunación de los hospederos intermediarios al tratamiento antihelmíntico de los perros, y en las fases de consolidación y vigilancia de los programas se usan técnicas imagenológicas, inmunológicas y de biología molecular para conocer la evolución de la prevalencia en los hospederos.

Estas innovaciones sucesivas han sido posibles por los progresos en el conocimiento científico de la zoonosis y por los avances tecnológicos incorporados a su diagnóstico, tratamiento y prevención. Sin embargo, ellas no habrían tenido un impacto sustancial sobre los daños causados por la enfermedad si no se hubiera llevado adelante un nuevo enfoque en las estrategias diseñadas para controlar la zoonosis. Ese nuevo enfoque ha consistido en el abordaje interdisciplinario, multiprofesional, plurisectorial, participativo e internacional del problema.

La interdisciplinariedad es lo que ha provocado el crecimiento logarítmico de los conocimientos relacionados con la EQ y su agente. El trabajo en equipo de especialistas de diversas disciplinas ha aumentado la comprensión de la biología del parásito y de sus interacciones con los hospederos y el medio ambiente, exhibiendo los puntos débiles del sistema parasitario. La investigación interdisciplinaria ha generado también innovaciones tecnológicas tales como la imagenología, las técnicas de inmunodiagnóstico, la síntesis de nuevas drogas antiparasitarias, el modelado matemático del ciclo de transmisión, el análisis costo / beneficio y nuevas técnicas quirúrgicas poco invasoras.

Por otro lado, la colaboración creciente entre profesionales de diferentes áreas, en especial la interacción de veterinarios, médicos y epidemiólogos, entre otros, tanto en el

estudio del problema como en la búsqueda de soluciones, fortaleció desde la segunda mitad del siglo XX la concepción, planificación, ejecución, evaluación y reformulación de los programas de control.

A ello también ha contribuído de modo particularmente destacable la intervención de los diversos sectores (sanitario, educativo, agropecuario, legislativo) de las administraciones (nacionales y provinciales o departamentales), y de la ciudadanía a través de representantes de grupos afectados, tanto en la conformación de los órganos de dirección de los programas como en las tareas de campo características de cada una de sus fases.

Ejemplos de esta visión más amplia son el modelo desarrollado en la Provincia de Río Negro, Argentina, “basado en una estructura de ejecución descentralizada, con activa participación comunitaria, selección de tecnologías sencillas y enfoque de riesgo; sustentado en el tiempo sobre la base de una firme decisión política de continuidad programática y a su bajo costo operativo...” (Larrieu y col., 2000) y el instrumentado en Uruguay a partir de 1990 (Orlando, 1997), con características de política pública, interinstitucional, multidisciplinaria, científicamente fundada, socialmente aceptada y sostenida en el tiempo.

Por último, cabe destacar que la cooperación internacional, impulsada conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud (OMS), a través de su programa de salud pública veterinaria (VPH) y la Organización Mundial de Salud Animal (OMSA), por medio de la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), subraya actualmente la necesidad de desarrollar estrategias multisectoriales para combatir las principales zoonosis y promueve el intercambio de información, el desarrollo de investigaciones, la participación comunitaria, el compromiso político gubernamental, y la implementación de programas nacionales e internacionales de control.

Bibliografía

[1] Larrieu, E. Costa, M.T. Cantoni1, G. Labanchi, J.L. Bigatti, R. Pérez, A. Araya, D. Mancini, S. Herrero, E. Talmon, G. Romeo, S. Thakur, A. Control program of hydatid disease in the province of Río Negro Argentina. 1980-1997. (2000) Bol. chil. parasitol. **55**(3-4),.

[2] Campano, S. (1997) Control de la equinococosis/hidatidosis en la X, XI y XII regiones en Chile. Arch. Int. Hidatid., **32**: 64-69.

[3] Orlando, D.F. (1997) Evolution of the programme for the control of hydatidosis in Uruguay. Arch. Int. Hydatidosis, **32**: 69-72.

[4] Fernández, H. (2001) Perspectivas para la eliminación de la hidatidosis en el Cono Sur. XII Reunión Interamericana a nivel ministerial en salud y agricultura. OPS/OMS, Sao Paulo, Brasil, 2-4 de mayo.

[5] Ito, A. Urbani, C. Jiamin, Q. Vuitton, D.A. Dongchuan, Q. Heath, D.D. Craig, P. Zheng, F. Shantz, P. (2003) Control of echinococcosis and cysticercosis: a public health challenge to international cooperation in China. Acta Tropica, **86**: 3-17.

[6] PAHO/WHO (2003) Proposed Action Plan for The Pan American Foot-and-Mouth Disease Center (PANAFTOSA), 2004-2005. Washington, D. C. 24-25 abril.

[7] Lymbery, A.J. (1998) Combining data from morphological traits and genetic markers to determine transmission cycles in the tapeworm, **Echinococcus granulosus**. Parasitology, **117**: 185–192

[8] McManus, D.P. Bryant, C.A. (1995) Biochemistry, physiology and molecular biology of Echinococcus. In: The Biology of **Echinococcus** and Hydatid Disease (Thompson, R.C.A. and Lymbery, A.J., eds), pp. 135–181, CAB International.

[9] Thompson, R.C. McManus, D.P. (2002) Towards a taxonomic revision of the genus **Echinococcus**.Trends in Parasitology, **18**(10): 452-457.

[10] Thompson, R.C.A. Lymbery, A.J. (1988) The nature, extent and significance of variation within the genus **Echinococcus**.Adv. Parasitol., **27**: 209–258

[11] Thompson, R.C.A. McManus, D.P. (2001) Aetiology: parasites and life cycles. In: Manual on Echinococcosis in Humans and Animals a Public Health Problem of Global Concern (Eckert, J. et al., eds), pp 1–19, World Organisation for Animal Health (OIE)

[12] Thompson, R.C.A. et al. (1995) Variation in **Echinococcus**: towards a taxonomic revision of the genus. Adv. Parasitol., **35**: 145–176

[13] Rosenzvit, M.C. et al. (1999) Genetic variation and epidemiology of **Echinococcus granulosus** in Argentina. Parasitology, **118**: 523–530

[14] Fleig, G. Lisbonne, M. (1907) Recherches sur un sérodiagnostic du kyste hydatique par la méthode des précipitines. C. R. Soc. Biol. Parasit. C2: 1798-1907.

[15] Casoni, T. (1911) La diagnosi biologica dell'echinococcosi umana mediante l'intradermo reazione. Folia clin.chim. microsc., **4**: 5-16.

[16] Biguet, J. Caprón, A. Tran van Ky, P. D'Haussy, R. (1962) Etude immunoélectrophorètique comparée des antigènes de divers helminthes. C. R. Acad. Sciences, **2245**: 3500-3502.

[17] Chordi, A. Kagan, I.G. (1965) Identification and characterization of antigenic components of sheep hydatid fluid by immunoelectrophoresis. J. Parasitol., **51**: 63-71.

[18] Capron, A. Vernes, A. Biguet, J. (1967) Le diagnostic immunoélectrophorètique de l'hydatidose. En: "Le kyste hydatique du foie". Simep Ed. Pp. 27-40.

[19] Capron, A. Yarzábal, L. Vernes, A. Fruit, J. (1970) Le diagnostic immunologique de l'échinococcose humaine (bilan personnel à propos de 400 observations). Pathol. Biol., **18**: 357-365.

[20] Varela-Díaz, J. Guisantes, J. Ricardes, L. Yarzábal, L. Coltorti, E. (1975) Evaluation of whole and purified hydatid fluid antigens in the diagnosis of human hydatidosis by the immunoelectrophoresis test. Am. J. Trop. Med. Hyg., **24**: 298-303.

[21] Pozzuoli, R. Musiani, P. Arru, E. Piantelli, M. (1974) **Echinococcus granulosus**: evaluation of purified antigens immunoreactivity. Exp. Parasitol., **35**: 52-60.

[22] Musiani, P. Piantelli, M. Lauriola, R. Arru, E. Pozzuoli, R. (1978) **Echinococcus granulosus**: specific quantification of thye two most immunoreactive antigens in hydatid fluids. J. Clin. Pathol., 31: 475-478.

[23] Yarzábal, L. Bout, D. T. Náquira, F.R. Capron, A.R. (1977) Further observations on the specificity of antigen 5 of **Echinococcus granulosus**. J. Parasitol., **63**: 495-499.

[24] Shepherd, J. C. McManus, D.P. (1987) Specific and cross-reactive antigens of **Echinococcus granulosus** hydatid cyst fluid. Mol. Biochem. Parasitol., **25**:143-154.

[25] Lightowlers, M. W., Liu, D.Y. Haralambous, A. Rickard, M.D. (1989). Subunit composition and specificity of the major cyst fluid antigens of **Echinococcus granulosus**. Mol. Biochem. Parasitol., **37**:171-182.

[26] Lorenzo, C. Salinas, G. Brugnini, A. Wernstedt, C. Hellman, U. González-Sapienza, G. (2003 **Echinococcus granulosus** antigen 5 is closely related to proteases of the trypsin family. Biochem. J., **369**: 191-198

[27] Oriol, R. Williams, JF. Pérez-Esandi, M. Oriol, D. (1971) Purification of lipoprotein antigens of **Echinococcus granulosus** fron sheep hydatid fluid. Am. J. Trop. Med. Hyg., **20**: 569-574.

[28] Oriol, C., Oriol, R. 1975. Physicochemical properties of a lipoprotein antigen of **Echinococcus granulosus**. Am. J. Trop. Med. Hyg., **24**: 96-100.

[29] Lightowlers, M. W., Liu, D.Y. Haralambous, A. Rickard, M.D. (1989) Subunit composition and specificity of the major cyst fluid antigens of **Echinococcus granulosus**. Mol. Biochem. Parasitol., **37**: 171-182.

[30] González, G., Nieto, A. Fernández, C. Orn, A. Wernstedt, C. Hellman, U. (1996) Two different 8 kDa monomers are involved in the oligomeric organization of the native **Echinococcus granulosus** antigen B. Parasite Immunol., **18**: 587-596.

[31] Frosch, P. Hartmann, M. Muhlschlegel, F. Frosch, M. (1994) Sequence heterogeneity of the echinococcal antigen B. Mol. Biochem. Parasitol., **64**:171-175

[32] Fernández, V. Ferreira, H.B. Fernandez, C. Zaha, A. Nieto, A. (1996) Molecular characterisation of a novel 8-kDa subunit of **Echinococcus granulosus** antigen B. Mol. Biochem. Parasitol., **77**:247-250.

[33] Rott, M. B. Fernández, V. Farias, S. Ceni, J. Ferreira H.B. Haag K.L. Zaha, A. (2000) Comparative analysis of two different subunits of antigen B from **Echinococcus granulosus**: gene sequences, expression in **Escherichia coli** and serological evaluation. Acta Trop., **75**:331-340.

[34] Zhang, W. Li, J. McManus D.P. (2003) Concepts in Immunology and Diagnosis of Hydatid Disease. Clinical Microbiology Reviews, **16**: 18-36.

[35] Lightowlers, M. W. Gottstein, B. (1995) Echinococcosis/hydatidosis: antigens, immunological and molecular diagnosis, p. 355-410. In R. C. A. Thompson and A. J. Lymbery (ed.), The biology of Echinococcus and hydatid disease. CAB International, Wallingford, United Kingdom.

[36] Ramzy, R. M. Helmy, H. El Zayyat, E.A. Rifaat, M.M. Abdel Hameed, D.M. Abdel-Baki M.H. (1999) An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG1 antibodies specific to human cystic echinococcosis in Egypt. Trop. Med. Int. Health, **4**: 616-620.

[37] Yarzábal, L. Leiton, J. López-Lemes, M.H. (1974) The diagnosis of pulmonary human hydatidosis by the immunoelectrophoresis test. Am. J. Trop. Med. Hyg., **23**: 662-666.

[38] Ramzy, R. M., Helmy, H. El Zayyat, E.A. Rifaat, M.M. Abdel Hameed, D.M. Abdel-Baki, M.H. (1999) An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgG1 antibodies specific to human cystic echinococcosis in Egypt. Trop. Med. Int. Health, **4**:616-620.

[39] Yong, W. K., Heath, D.D. Van Knapen, F. (1984) Comparison of cestode antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of **Echinococcus granulosus**, **Taenia hydatigena** and **Taenia ovis** infections in sheep. Res. Vet. Sci., **36**:24-31.

[40] Vargas, D. Bonet, R. Campano, S. Chacón, T. Vidal, M. (2001) Evaluación epidemiológica de las técnicas de ELISA y electroinmunotransferencia en el diagnóstico de la hidatidosis ovina en la XI Región de Chile. Parasitol. Día, **25**(3-4)

[41] Verastegui, M. Moro, P. Guevara, A. Rodríguez, T. Miranda, E. Gilman, R.H. (1992) Enzyme-linked immunoelectrotransfer blot test for diagnosis of humna hydatid disease. J. Clin. Microbiol., **30**, 1557-1561.

[42] Duester, E.L. Verastegui, M. Gilman, R.H. (2003) Evaluation of the enzyme-linked immunoelectrotransfer blot (EITB) for ovine hydatidosis relative to age and cyst characteristics in naturally infected sheep. Veterinary Parasitology, **114**: 285-293.

[43] Malgor, R., Nonaka, N., Basmadjian, I., Sakai, H., Carámbula, B., Oku, Y., Carmona, C., Kamiya, M., (1997) Coproantigen detection in dogs experimentallyinfected with **Echinococcus granulosus** by a monoclonal antibody-based Enzyme-Linked Immunosorbant Assay. International Journal for Parasitology, **27**: 1605–1612.

[44] Allan, J. C., P. S. Craig, J. Garcia Noval, F. Mencos, D. Liu, Y. Wang, H. Wen, P. Zhou, R. Stringer, M. Rogan, and E. Zeyhle. (1992) Coproantigen detection for immunodiagnosis of echinococcosis and taeniasis in dogs and humans. Parasitology, **104**:347-356.

[45] Deplazes, P., Jimenez-Palacios, S. Gottstein, B. Skaggs, J. Eckert, J.. (1994) Detection of **Echinococcus** coproantigens in stray dogs of northern Spain. Appl. Parasitol., **35**:297-301.

[46] el-Shehabi, F. S. Kamhawi, S.A. Schantz, P.M. Craig, P.S. Abdel-Hafez, S.K. (2000) Diagnosis of canine echinococcosis: comparison of coproantigen detection with necropsy in stray dogs and red foxes from northern Jordan. Parasite, **7**:83-90.

[47] Lightowlers, M. W., Lawrence, S.B. Gauci, C.G. Young, J. Ralston, M.J. Maas, D. Heath, D.D. (1996) Vaccination against hydatidosis using a defined recombinant antigen. Parasite Immunol., **18**:457-462.

[48] Osborn, P. J. Heath, D.D. (1982) Immunisation of lambs against **Echinococcus granulosus** using antigens obtained by incubation of oncospheres in vitro. Res. Vet. Sci., **33**:132-133.

[49] Zhang, W. You, H. Zhang, Z. Turson, G. Hasyet, A. McManus, D.P. 2001. Further studies on an intermediate host murine model showing that a primary **Echinococcus granulosus** infection is protective against subsequent oncospheral challenge. Parasitol. Int., **50**:279-283

[50] Heath, D. D. Lawrence, S.B. (1996) Antigenic polypeptides of **Echinococcus granulosus** oncospheres and definition of protective molecules. Parasite Immunol., **18**:347-357.

[51] Lightowlers, M. W. Lawrence, S.B. Gauci, C.G. Young, J. Ralston, M.J. Maas, D. Heath, D.D. (1996) Vaccination against hydatidosis using a defined recombinant antigen. Parasite Immunol., **18**:457-462.

[52] Lightowlers, M. W. Flisser, A. Gauci, C.G. Heath, D.D. Jensen, O. Rolfe, R. (2000) Vaccination against cysticercosis and hydatid disease. Parasitol. Today, **16**:191-196.

[53] Heath, D. D. Holcman, B. Shaw, R.J. (1994) **Echinococcus granulosus**: the mechanism of oncosphere lysis by sheep complement and antibody. Int. J. Parasitol., **24**:929-935.

[54] Lightowlers, M. W. Jensen, O. Fernandez, E. Iriarte, J.A. Woollard, D.J. Gauci, C.G. Jenkins, D.J. Heath, D.D. (1999) Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep. Int. J. Parasitol., **29**:531-534.

[55] Jensen, O. Fernández, E. Fernández, R. Iriarte, J. Sánchez, P. Lightowlers, M.W. Heath, D.D (2003) Inmunización del hospedero intermediario. Su utilización en programas de control. Jornadas Nacionales de Hidatidosis - 2das Jornadas Provinciales de Hidatidosis. Esperanza, Santa Fé, Argentina.

[56] Gemmell, M.A. (1990) Australasian contributions to an understanding of the epidemiology and control of hydatid disease caused by **Echinococcus granulosus** past, present and future. Int. J. Parasitol., **20**: 431-456.

[57] Roberts, M.G. Lawson, J.R. Gemmell, M.A. (1986) Population dynamics of echinococcosis and cysticercosis: mathematical model of the life cycle of Echinococcus granulosus. Parasitology, **92**: 621-641.

[58] Ming, R. Tolley, H.D. Andersen, F.L. Chai, J. Sultan, Y. (1992) Frequency distribution of **Echinococcus granulosus** hydatid cysts in sheep populations in the Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. Vet. Parasitol., **44**: 67-75.

[59] Cabrera, P.A. Harán, G. Benavídez, U. Valledor, S. Perera, G. Lloyd, S. Gemmell, M.A. Baráibar, M. Morana, A. Maisonave, J. Carballo, M. (1996) Transmission dynamics of **Echinococcus granulosus**, **Taenia hydatigena** and **T. ovis** in sheep in Uruguay. Int. J. Parasitol., **25**: 807-813.

[60] Lahmar, S. Kilani, M. Torgerson, PR (2001) Frequency distribution of **Echinococcus granulosus** and other helminths in stray dogs in Tunisia. Ann. Trop.. Med. Parasitol., **95**: 60-76.

[61] Torgerson, P.R. (2002) Transmission dynamics of taeniid parasites in animal hosts. In: Craig, P.S. (Ed.) NATO Science Series pp. 221-235.

[62] Torgerson PR (2003) The use of mathematical models to simulate control options for echinococcosis. Acta Tropica, **85**, 211-221.

[63] Cabrera, P.A. Lloyd, S. Haran, G. Pineyro, L. Parietti, S. Gemmell, M.A. Correa, O. Morana, A. Valledor, S. (2002) Control of **Echinococcus granulosus** in Uruguay: evaluation of different treatment intervals for dogs. Veterinary Parasitology, **103**: 333–340.

[64] Torgerson, P.R. (2003) The use of mathematical models to simulate control options for echinococcosis. Acta Tropica, **85**: 211–221.

[65] Torgerson, P.R. Carmona, C. Bonifacino, R. (2000) Estimating the economic effects of echinococcosis: Uruguayan upper middle income developing country. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, **94**: 703–713.

[66] Torgerson, P.R. Dowling, P.M. Abo-Shehada, M.N. (2001) Estimating the economic effects of cystic echinococcosis. Part 3: Jordan, a developing countryof lower middle income. Annals of Tropical Medicine and Parasitology, **95**: 595–603.

[67] Fen-Jie, L. (1993) Prevalence of **Echinococcus granulosus** in Dogs in the Xinjiang Uygur Autonomous Region, PRC. In: Anderson, F.L. (Ed.), Compendium on Cystic Echinococcosis with Special Reference to the Xinjiang Uygur Autonomous Region, The People's Republic Of China. Brigham Young University, Provo UT USA, 1993, pp. 168–176.

[68] Jiménez, S. Pérez, A. Gil, H. Shantz, P. Ramalle, E. Juste, R.A. (2002) Progress in control of cystic echinococcosis in La Rioja, Spain: decline infection prevalences in human and animal hosts and economic costs and benefits. Acta Tropica, 83, 213-221.